

# CÉLULAS - TRONCO

As **células-tronco**, também conhecidas como **células-mãe** ou, **células estaminais**, são células que possuem a melhor capacidade de se dividir dando origem a células semelhantes às progenitoras.

O principal objetivo das pesquisas com células-tronco é usá-las para recuperar tecidos danificados por essas doenças ou traumas. São encontradas em células embrionárias e em vários locais do corpo, como no cordão umbilical, na medula óssea, no sangue, no fígado, na placenta e no líquido amniótico e em células adultas.

Recebem essa denominação pois participam de um processo de diferenciação e especialização celular, que "entronca" em células pluripotentes e se ramifica em células progressivamente unipotentes.

## Tipos de células-tronco

As células-tronco podem ser classificadas de acordo com o tipo de células que podem gerar:

totipotentes: podem produzir todas as células embrionárias e extraembrionárias;

pluripotentes: podem produzir todos os tipos celulares do embrião, menos placenta e anexos;

multipotentes: podem produzir células de várias linhagens;

oligopotentes: podem produzir células dentro de uma única linhagem;

unipotentes: produzem somente um único tipo celular maduro.

São células diferenciadas, específicas em função, altamente especializadas, porém incapazes de dividirem-se por si mesmas. A proliferação destas se dá através de células precursoras (menos diferenciadas), as quais derivam de um pequeno número de células-tronco em lenta divisão (células pluripotentes). A divisão de uma célula-tronco pode gerar outra célula-tronco, ou esta pode seguir uma via irreversível de diferenciação (especialização em alguma função) e vir a tornar-se terminalmente diferenciada. A linhagem de células mais indiferenciadas com potencial de desenvolvimento irrestrito são as células-tronco embrionárias, que se dividem em totipotentes (podem se diferenciar em qualquer célula do organismo) ou pluripotentes (podem se diferenciar em qualquer tecido, exceto placenta e anexos embrionários). Apesar de o DNA das células-tronco ser idêntico ao DNA de células totalmente diferenciadas, a expressão dos genes desses tipos celulares é diferente. O entendimento dos mecanismos de diferenciação celular nos permitiria formar novos tecidos, a fim de reparar danos causados por algum acidente ou doença. Estudos nessa área estão sendo realizados em várias partes do mundo.

Além destas características, podem-se somar mais duas: possuem a enorme capacidade de se auto-perpetuar ou auto-replicar, dividindo-se a partir delas mesmas, dando origem a outras células com idênticas características somáticas e possuem grande capacidade de se transformar

em outros tipos celulares especializados com habilidade de produzir os diversos tipos de órgãos humanos.

Basicamente há duas fontes de extração de células-tronco: em células adultas ou embrionárias.

### As células tronco embrionárias

As **células-tronco embrionárias** são encontradas no embrião humano e são classificadas como totipotentes ou pluripotentes, devido ao seu poder de diferenciação celular de outros tecidos, demonstram-se com as grandes precursoras da formação orgânica do indivíduo.

A utilização de células estaminais embrionárias para fins de investigação e tratamentos médicos varia de país para país, em que alguns a sua investigação e utilização é permitida, enquanto em outros países é ilegal. Atualmente no Brasil, o Supremo Tribunal Federal autorizou tais pesquisas, e a lei de Biossegurança regulou a sua prática.

A pesquisa científica com células tronco-embrionárias humanas vem despontando como a grande promessa da biomedicina por um lado, quando se demonstra bastante favorável á cura de diversas patologias, mas por outro acarreta a destruição da vida do ser humano em estágio inicial – embrião pré-implantatório, à instrumentalização do ser humano, além de outros questionamentos bioéticos.

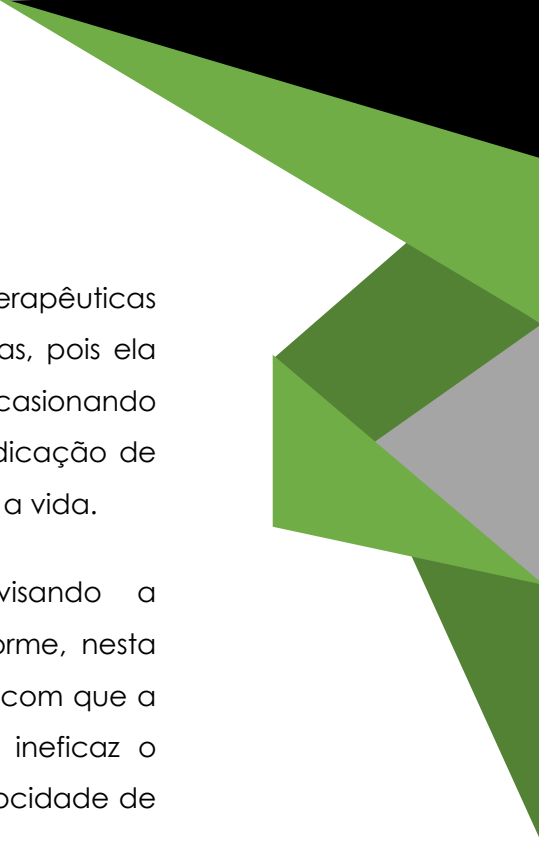
Intimamente ligado ao tema da clonagem está a utilização de células -tronco, pois vem denominada a

tecnologia responsável pela sua manipulação de clonagem terapêutica, que se utiliza basicamente de células-tronco embrionárias (em um processo que destrói o embrião).

As células-tronco embrionárias( retiradas na fase de blastocisto) apresentam a capacidade de se transformar, num processo também conhecido por diferenciação celular, em outros tecidos do corpo, como ossos, nervos, músculos e sangue. Devido a essa característica, são importantes ferramentas na aplicação terapêutica, sendo potencialmente úteis em terapias de combate a doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes tipo-1, acidentes vasculares cerebrais, doenças hematológicas, traumas na medula espinhal e nefropatias.

Uma característica especial dessas células é que, podem originar células de todos os tecidos de um animal adulto, mesmo as germinativas (óvulos e espermatozoides). Apenas uma célula ES, no entanto, não é capaz de gerar um embrião. Isso significa que tais células não são totipotentes, como o óvulo fertilizado.

As primeiras pesquisas com células-tronco foram realizadas na década de 60, sendo seus estudos aprofundados a seguir. Em 1998, o biólogo James Thomson e sua equipe conseguiram, na Universidade de Wisconsin (Estados Unidos), imortalizar células de embriões humanos. No mesmo ano, também foram imortalizadas células embrionárias germinativas humanas derivadas das células reprodutivas primordiais de fetos, pelo embriologista John Gearhart, da Universidade Johns Hopkins e equipe. Apresentam-se como células pluripotentes, que podem gerar qualquer célula do organismo adulto.

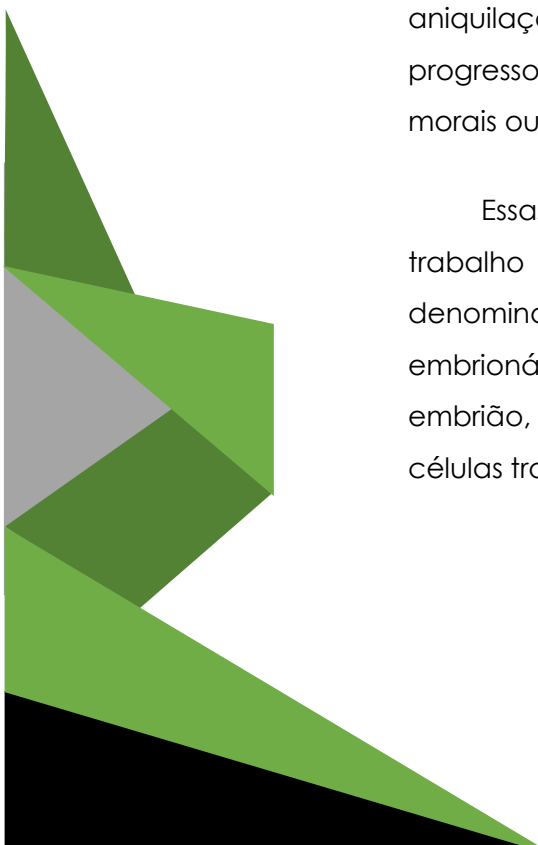


Entretanto, o resultado das experiências terapêuticas com células tronco, nem sempre são satisfatórias, pois elas conservam o seu código genético original, ocasionando muitas vezes rejeição, que leva o paciente a indicação de utilização de drogas imunossupressoras para toda a vida.

A velocidade de transformação – visando a especificação – das células embrionárias é enorme, nesta fase que vai até o 3º mês de gestação; fazendo com que a formação tumoral no paciente receptor torne ineficaz o tratamento; diferente da fase adulta, onde a velocidade de reprodução celular é bem mais lenta.

Daí advindo, podemos concluir que estaríamos “misturando” células com diferentes e possivelmente incompatíveis velocidades de autoreprodução e consequente formação tecidual.

O grande questionamento bioético de tema centra-se na viabilidade de utilização destas células em virtude da aniquilação do embrião. Perguntamo-nos então se o progresso científico poderia se sobrepor aos preceitos éticos, morais ou mesmo religiosos da população.



Essas questões bioéticas impulsionaram a pesquisa e o trabalho com as células tronco de potência induzida, denominada IPS, que são idênticas às células tronco embrionárias, mas não são obtidas através da utilização do embrião, e sim por meio de reprogramação genética de células tronco adultas.

Quanto à regulamentação da pesquisa com células tronco no Brasil, o art. 5º § 2º da

Lei de Biossegurança prevê que “ as instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa ( CEP)”; e o § 3º do mesmo artigo “ é vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo e sua pratica implica o crime tipificado”.

As pesquisas com células tronco embrionárias suscitaram inúmeros debates bioéticos, nesse sentido, foi proposta a ADIN 3510 pelo Procurador geral da República Cláudio Fontelles que defendia a tese de que o art. 5º da lei de Biossegurança era inconstitucional por ferir o art.5º da Constituição Federal, que tem a vida como principal direito. Em 29.05.08, foi julgada improcedente por maioria de votos.

A principal questão girou em torno do conceito de vida e do momento em que a vida passa a ser tutelada pelo direito, sendo o ponto nevrálgico da discussão, o estabelecimento do status jurídico do embrião: se tem personalidade jurídica ou não; se é pessoa, coisa ou o quê? Se teria os mesmos direitos que o nascituro.

O STF prestigiou o legítimo interesse da pesquisa no desenvolvimento do conhecimento científico e consequente cura de doenças através da biotecnologia moderna. Não definiu, entretanto, em que momento tem inicio a vida humana.

## As células tronco adultas

As **células-tronco adultas**, são encontradas em diversos tecidos, como a medula óssea, sangue, fígado, sangue do cordão umbilical, gordura e polpa dentária.

Estudos recentes mostram que esta modalidade de células-tronco têm uma limitação na sua capacidade de diferenciação, o que dá uma limitação na obtenção de tecidos a partir delas. Por outro lado, são também potentes para produzir determinadas modalidades teciduais, pois como utilizam-se do mesmo DNA do paciente, transformam-se em hybrid cells, que apresentam melhor aplicabilidade e eficácia no tratamento das doenças de Parkinson, esclerose múltipla, cardiopatias, problemas de coluna entre outros, pois forma células totipotentes.

A grande vantagem da utilização das células-tronco adultas é a inexistência de rejeição devido ao fato de sua origem advir do próprio organismo do paciente além da ausência de conflitos bioéticos.

O grande desafio da medicina é produzir células IPS com eficiência terapêutica, pois ainda não se sabe se a IPS é igual à célula tronco embrionária em matéria de diferenciação celular (pode haver a formação do clone a partir das células IPS).

O atual estado da arte em matéria de pesquisa de diferenciação celular foca-se na análise do tipo de vetor que irá induzir a célula à totipotência – se retrovírus (tido como o melhor), se adenovírus (demonstra pouca eficiência), se

plasmídeo (demonstra baixa eficiência), se RNAm ( promessa de eficiência).

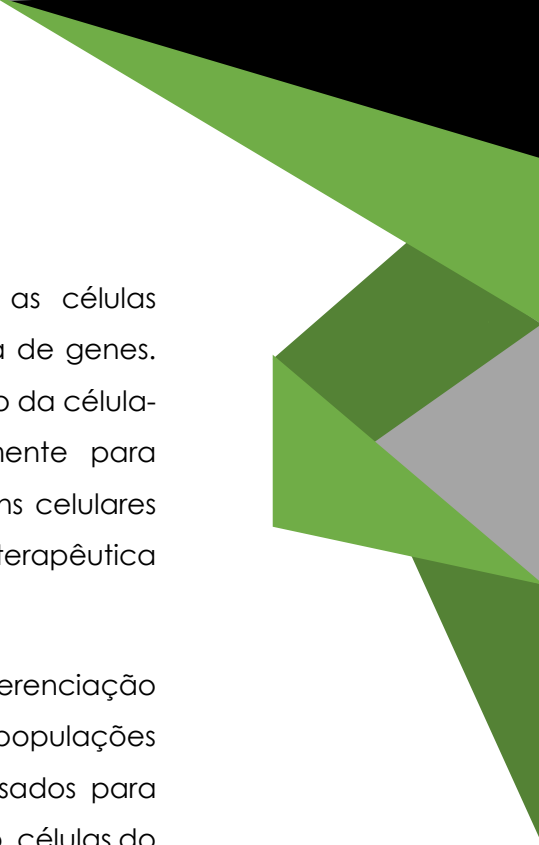
É válido ressaltar que as células-tronco autólogas (do próprio indivíduo) de qualquer fonte não curam as doenças, pois não corrigem as causas da doença seja ela infecciosa, ambiental ou genética, permitem apenas regenerar órgãos afetados. Sendo assim, é importante que se possa conjugar as terapias celulares com a gênica, por exemplo, na cura de doenças de origem genética. Isto requer a manipulação genética das células-tronco do indivíduo para corrigir o defeito genético antes de injetá-las no paciente. Se a doença for de causa infecciosa ou ambiental é preciso que além da terapia celular se remova o agente infeccioso ou ambiental causador da doença.

Estuda-se ainda a possibilidade da utilização de células-tronco heterólogas, cujos problemas apresentados foram os graves problemas de rejeição imunológica com estas células.

### **A terapia clínica baseada na utilização de células-tronco**

**A terapia com utilização de células-tronco baseia-se no estudo da genética e da biologia,** tendo em vista a compreensão do desenvolvimento celular normal e anormal; o estudo das doenças humanas em modelos animais (células-tronco de ratos poderiam incorporar genes humanos mutados – portadores de erros genéticos- levando ao aparecimento de determinadas doenças em particular; cultura de linhagens celulares especializadas a serem utilizadas em estudos de






farmacologia e toxicologia; terapia gênica ( as células poderiam ser usadas como vetores para entrega de genes. Uma aplicação prática em estudos clínicos é o uso da célula-tronco hematopoiética modificada geneticamente para torná-la resistente ao HIV); produção de linhagens celulares específicas para transplantes - esta é a aplicação terapêutica mais promissora das células-tronco.

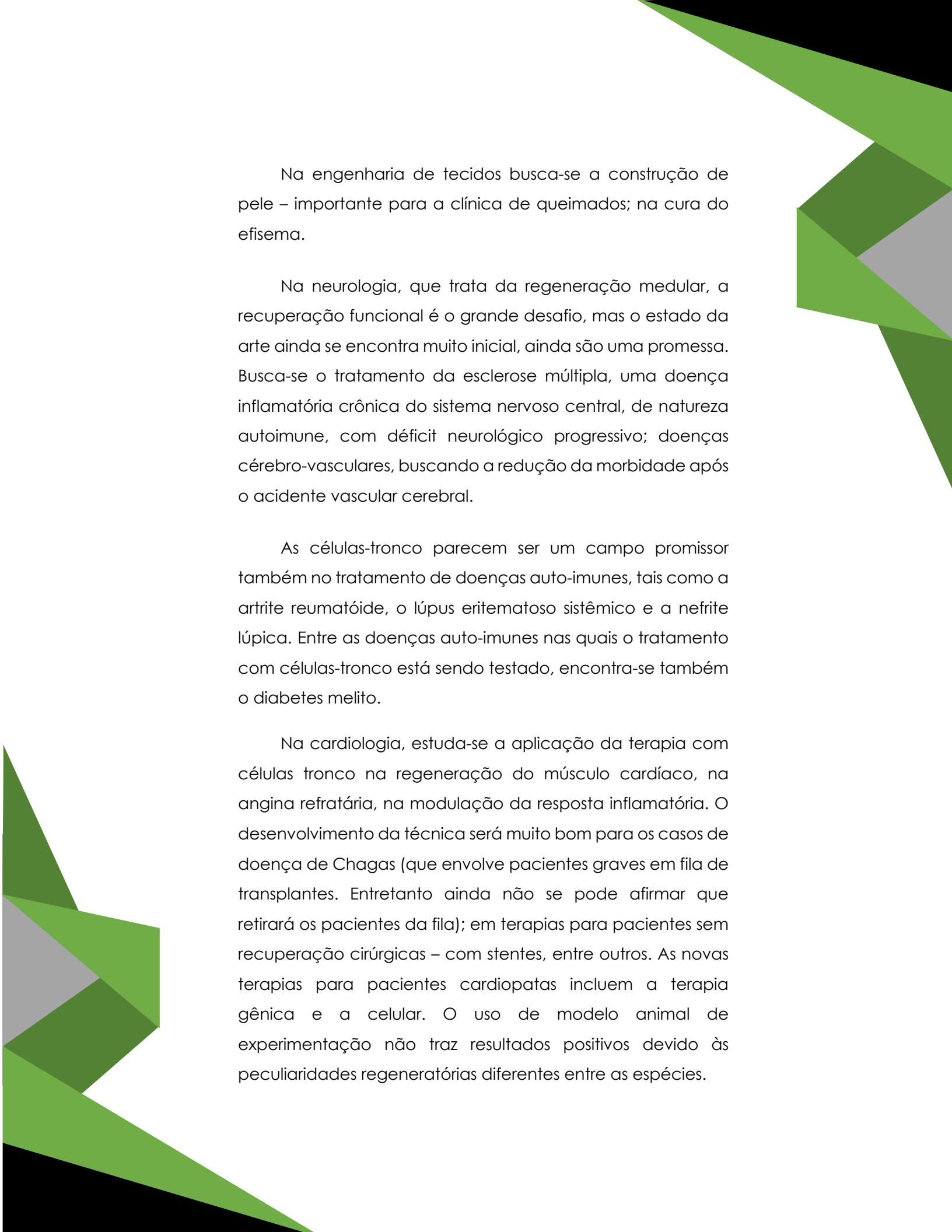
O objetivo maior das pesquisas é dirigir a diferenciação da célula-tronco pluripotente para produção de populações puras e saudáveis de tipos celulares a serem usados para reparar tecidos doentes ou injuriados, por exemplo, células do músculo cardíaco, células pancreáticas para produção de insulina, células hepáticas, células neurais e mesmo células para tratamento de algumas formas de câncer. Este é o caminho que vem sendo percorrido pela Medicina Regenerativa.

O tratamento com células tronco é altamente individualizado, e ainda não se conhecem na plenitude os efeitos colaterais de um tratamento mais prolongado. Para tanto é necessário o consentimento esclarecido e informado do paciente para a prática.

### **A utilização da terapia com células tronco na medicina**



As pesquisas clínicas com células tronco vem se desenvolvendo muito na atualidade e passando a abranger áreas menos exploradas.



Na engenharia de tecidos busca-se a construção de pele – importante para a clínica de queimados; na cura do efisema.

Na neurologia, que trata da regeneração medular, a recuperação funcional é o grande desafio, mas o estado da arte ainda se encontra muito inicial, ainda são uma promessa. Busca-se o tratamento da esclerose múltipla, uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central, de natureza autoimune, com déficit neurológico progressivo; doenças cérebro-vasculares, buscando a redução da morbidade após o acidente vascular cerebral.

As células-tronco parecem ser um campo promissor também no tratamento de doenças auto-imunes, tais como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a nefrite lúpica. Entre as doenças auto-imunes nas quais o tratamento com células-tronco está sendo testado, encontra-se também o diabetes melito.

Na cardiologia, estuda-se a aplicação da terapia com células tronco na regeneração do músculo cardíaco, na angina refratária, na modulação da resposta inflamatória. O desenvolvimento da técnica será muito bom para os casos de doença de Chagas (que envolve pacientes graves em fila de transplantes. Entretanto ainda não se pode afirmar que retirará os pacientes da fila); em terapias para pacientes sem recuperação cirúrgicas – com stentes, entre outros. As novas terapias para pacientes cardiopatas incluem a terapia gênica e a celular. O uso de modelo animal de experimentação não traz resultados positivos devido às peculiaridades regeneratórias diferentes entre as espécies.

Em oftalmologia também poderá ser empregada a terapia com células tronco, principalmente no que tange à busca de cura para a retinose pigmentar, à degeneração macular, ao glaucoma, catarata, retinoplastia diabética.

Na otorrinolaringologia, a aplicação prática ainda é restrita, visa-se a recomposição de estruturas auditivas perdidas – regeneração do nervo cocliar e diferenciação das células da cóclea e aprimoramento da regeneração crânio facial; recomposição da traquéia e do nervo facial.

A prática envolve ainda muitos riscos, como o descontrole celular, a transmissão de vírus, a rejeição, a transmissão de doenças, além da sobrevivência celular ser muito curta. São realizados experimentos em camundongos. Podemos assim concluir pela importância do desenvolvimento das pesquisas e da utilização de terapias com células-tronco nos diversos ramos das ciências médicas.

### **A utilização da terapia com células tronco na odontologia**

Também na **odontologia** está crescendo a utilização de células tronco, devido à importância de sua utilização na regeneração dos tecidos dentais humanos, através da produção dos denominados biodentes que são empregados em substituição ao uso de restaurações, próteses ou implantes; assim como para a reposição de tecidos dentários perdidos devido à lesões oriundas de cáries ou doenças periodontais.

As células-tronco adultas tem sido isoladas de vários tecidos do corpo humano, incluindo células que constituem os dentes. Células semelhantes à da medula óssea tem sido obtidas da polpa de dentes decíduos (de leite) humanos, possuindo a capacidade de transformação em diferentes tipos de células, como células ósseas (osteoblastos), células de gordura (adipócitos), células musculares e nervosas (neurais).

Pesquisas utilizando a polpa dentária extraída de terceiros molares humanos, detectaram a presença de células-tronco, as quais foram capazes de se transformar em células dentais (odontoblastos) produtoras de dentina e células não dentais.

Com o progredir das pesquisas nesta área, num futuro próximo, a reconstrução e construção de dentes vivos e gengiva a partir de células-tronco será plenamente possível.

Espera-se que em um futuro relativamente próximo seja possível restaurar dentes, restabelecer saúde gengival e até mesmo criar novos dentes utilizando essa tecnologia.

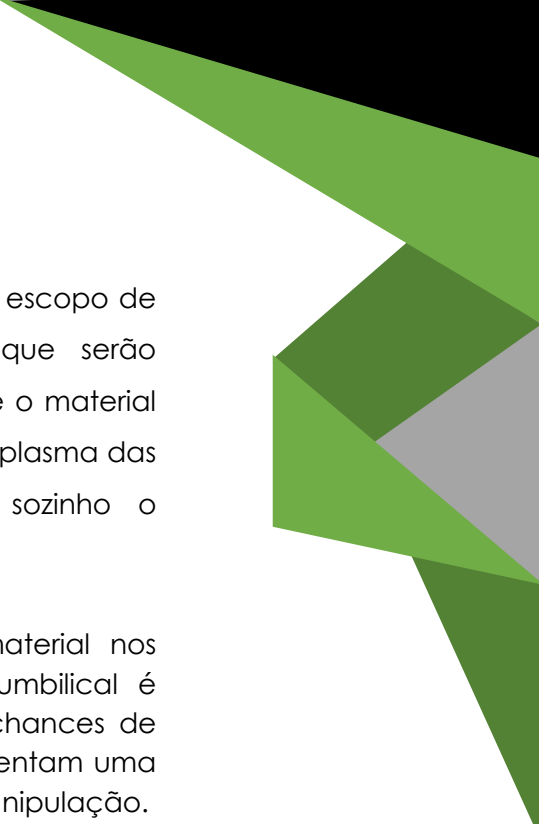
Assim, é importante o desenvolvimento das pesquisas com células tronco para a odontologia, notadamente em matéria de reconstrução óssea em cirurgias craniofaciais, decorrentes de traumas, deformidades da face, patologias diversas e implantodontia.

### **Os bancos de tecidos**

Diversos tecidos já especializados são potenciais fornecedores de células-tronco. Entre eles podemos destacar :o tecido hematopoiético (sangue), o sangue do cordão umbilical, entre outros.

O tecido hematopoiético, apresenta uma célula-troco multipotente - apresenta potencial para diferenciar-se em qualquer célula hematopoiética e pode ao longo prazo gerar outras células-tronco e um potencial bastante grande de produção constante de novas células sanguíneas.

No Brasil são feitos anualmente cerca de 2,5 transplantes de medula por milhão de habitantes contra uma média de 7 a 10 nos países desenvolvidos. As limitações são os custos do procedimento e a baixa disponibilidade de doadores compatíveis. A consequência para o paciente é um tempo de espera em torno de um ano, infelizmente longo demais em muitos casos. Uma alternativa para aumentar a disponibilidade de doadores, e reduzir o custo do transplante, é o uso de sangue de cordão umbilical, rico em células-tronco e que pode ser usado para reconstituição hematopoética. Suas células são menos imunorreativas que as da medula óssea, permitindo o uso em transplantes não-aparentados idênticos ou parcialmente idênticos com menos complicações; podem ser criopreservadas e bancos públicos dessas células existem em vários países, destacando-se a iniciativa pan-européia Eurocord. Em 2003 esses bancos já dispunham de 130.000 unidades de utilização de sangue do cordão umbilical disponíveis para transplante e 3.000 transplantes já haviam sido feitos desde 1998, com alta taxa de sucesso.



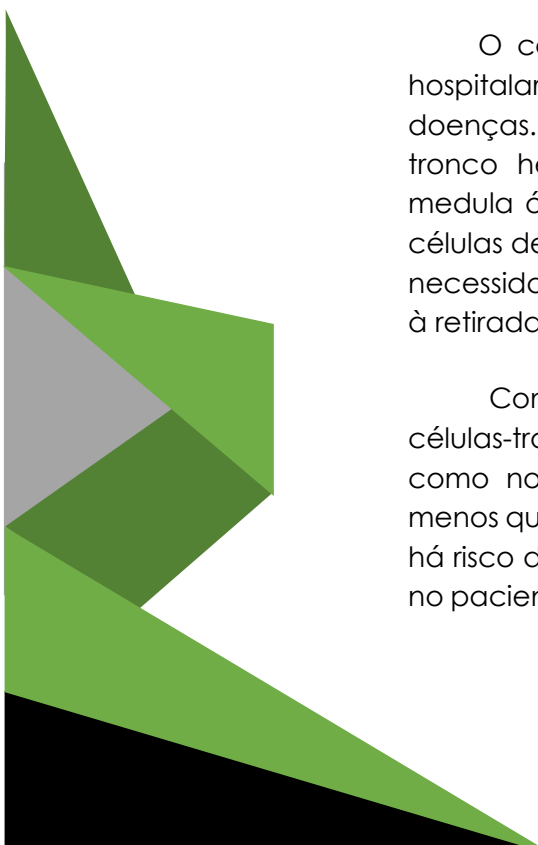
Os bancos de tecidos foram criados com o escopo de armazenar amostras de materiais humanos que serão utilizados nas terapias clínicas. Assim, identifica-se o material doado que terá seus componentes separados (o plasma das hemáceas) e arquivado. O bioarquivo faz sozinho o congelamento programável.

A importância do armazenamento de material nos bancos de criogenia de células de cordão umbilical é enorme, pois diminuem-se expressivamente as chances de rejeição, aumenta a facilidade da coleta. Apresentam uma parte de seus componentes que não sofreram manipulação.

O banco público possui importantes vantagens sobre o congelamento privado. A mais importante é que o transplante autólogo (com células do próprio paciente) tem resultado pior do que o alogênico (com células de um doador, aparentado ou não) em casos de leucemia, imunodeficiências e anemia aplástica. Além disso, a probabilidade de que uma criança vá precisar de suas próprias células é, segundo a maioria dos estudos, muito baixa (1:100.000), não justificando os custos do depósito para uso próprio.

O cordão, que hoje em dia é tratado como um lixo hospitalar, é uma fonte viável para o tratamento de muitas doenças. Nele se encontra um grande número de células-tronco hematopoiéticas, fundamentais no transplante de medula óssea. Se houver necessidade do transplante, essas células de cordão ficam imediatamente disponíveis e não há necessidade de localizar o doador compatível e submetê-lo à retirada da medula óssea.

Com o sangue do cordão umbilical congelado, as células-tronco ficam disponíveis para necessidades futuras, como no caso do surgimento de doenças, durante pelo menos quinze anos após a coleta. Além dessa vantagem, não há risco de rejeição quando essas células forem implantadas no paciente, uma vez que elas foram retiradas dele mesmo. A



terapia com células tronco superou e muito as demais formas de transplante.

Portanto investir em bancos de sangue de cordões umbilicais e placentários em todo o Brasil deveria ser uma prioridade do Ministério da Saúde.

Podemos concluir que o potencial terapêutico das células tronco é grande e sua perspectiva de sucesso é promissora frente a caracterização cada vez mais detalhada de novos tipos de células-tronco em tecidos maduros e a exploração de fontes alternativas, como o sangue de cordão umbilical, visando a implementação da medicina regenerativa.

### **Posição da utilização das células tronco no cenário internacional.**

A pesquisa com células-tronco é polêmica. Quando se trata do uso de células-tronco adultas, a legislação costuma ser a mesma dos transplantes de órgãos. A grande discussão gira em torno das células-tronco embrionárias obtidas, normalmente, de embriões descartados em clínicas de fertilidade.

Não há um consenso mundial sobre a liberação das pesquisas com células humanas.

Dos países que integram a União Européia, a Inglaterra foi o primeiro país a liberar, em agosto de 2000, os experimentos com células-tronco de seres humanos. Neste País é legal a utilização de embriões humanos na investigação médica,

conforme Lei de Fertilização Humana e Embriologia, desde 1990, com alterações a partir de 2001 para investigação de doenças genéticas. Quanto à clonagem reprodutiva, a lei sobre clonagem reprodutiva entrou em vigor em dezembro de 2001. Esta Lei considera crime a implantação de embriões clonados em útero humano, com pena de prisão. Na atualidade, apenas Finlândia, Grécia, Suíça e Holanda seguiram seu exemplo.

A Alemanha não permite a pesquisa com linhagens de células-tronco existentes e sua importação, mas proíbe a destruição de embriões, é ilegal a utilização de embriões humanos na investigação médica. Existe a "Lei de Proteção do Embrião", em vigor desde janeiro de 1991 que proíbe a fabricação ou a utilização de embriões para fins de investigação médica, salvo em benefício do próprio embrião. Clonagem Terapêutica está proibida conforme interpretação da Lei de Proteção do Embrião assim como a reprodutiva.

Na França é ilegal a investigação médica em embriões humanos, exceto quando em benefício do próprio embrião, conforme prescreve a Lei sobre Bioética, de julho de 1994. Quanto à clonagem terapêutica a nova Lei, aprovada em 2004, proíbe a clonagem terapêutica, a clonagem reprodutiva, pois a Lei sobre Bioética proíbe a produção de embriões.

Nos demais países, a Itália proíbe totalmente qualquer tipo de pesquisa com células-tronco embrionárias humanas e sua importação. Não há legislação específica que regule pesquisas com embriões humanos e com células tronco.

Em Portugal, é ilegal a utilização de embriões humanos na investigação médica. O Decreto nº 135/VII (1997),



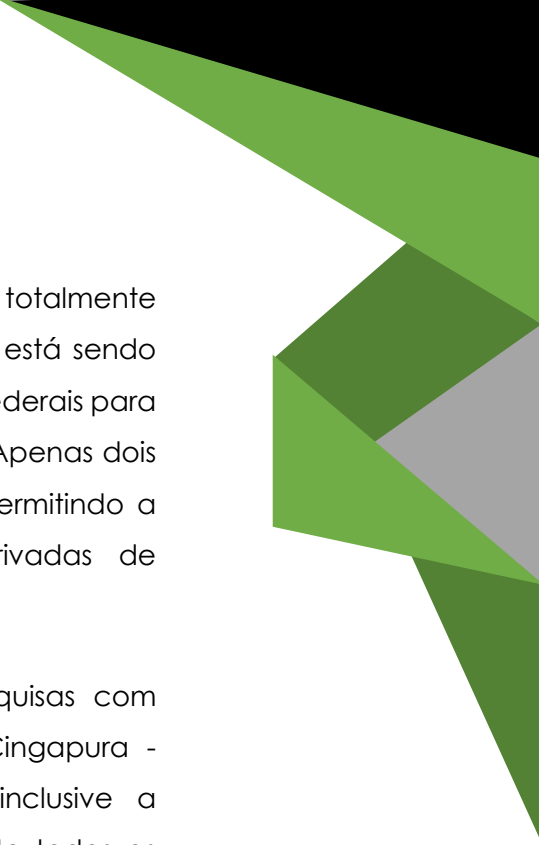
publicado pelo Conselho de Ministros proíbe a "criação ou a utilização de embriões para fins de investigação".

Na Espanha é ilegal a produção de embriões para fins de pesquisa, porém é permitida a investigação em embriões inviáveis até 14 dias. Existem no País as leis nº 35 de novembro de 1988, de Reprodução Assistida; nº 42 de dezembro de 1988, de Doação, uso de embriões humanos, fetos ou das células tecidos e órgãos e a Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina do Conselho Europeu, a qual integra o ordenamento jurídico da Espanha.

No continente americano, o Brasil - permite a utilização de células-tronco produzidas a partir de embriões humanos para fins de pesquisa e terapia, desde que sejam embriões inviáveis ou estejam congelados há mais de três anos, sendo necessário o consentimento dos pais. A comercialização do material biológico é crime.

A Lei de Biossegurança incluiu a questão da pesquisa em células-tronco em seu art. 5º. De sua interpretação advém que é possível utilizar embriões produzidos para fins reprodutivos e que já estavam congelados anteriormente a 2005. São diferentes reações frente ao desconhecido, incerteza e risco dos novos conhecimentos. O que chama a atenção é a utilização de duplo-standard, ou seja, utilizar critérios diferentes para situações iguais, ferindo o Princípio da Justiça.

Em 29 de maio de 2008 o Supremo Tribunal Federal confirmou que a lei em questão é constitucional, ratificando assim o posicionamento normativo dessa nação.



Nos Estados Unidos, a utilização não é totalmente proibida e uma nova lei federal sobre o assunto está sendo debatida no Congresso. No entanto, os recursos federais para esse tipo de pesquisa são bastante controlados. Apenas dois estados, Califórnia e New Jersey possuem leis permitindo a utilização de células-tronco embrionárias derivadas de reprodução assistida - e que seriam descartadas.

Na Ásia, a China - permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica; Cingapura - permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica; a Coreia do Sul - permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica; a Índia - proíbe a clonagem terapêutica, mas permite as outras pesquisas; o Japão - permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica.

No Oriente Médio a legislação de Israel permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica, sendo esta lei bastante avançada.

No continente africano a África do Sul permite todas as pesquisas com embriões, inclusive a clonagem terapêutica. É o único país africano com legislação a respeito.

A complexidade dessa questão pode ser demonstrada através da dificuldade que várias nações enfrentam para definir sua postura e criar leis sobre o tema.

